

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Cinakalcet PharmSol 30 mg filmom obložene tablete
Cinakalcet PharmSol 60 mg filmom obložene tablete
Cinakalcet PharmSol 90 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 30 mg, 60 mg ili 90 mg cinakalceta (u obliku cinakalcetklorida).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Cinakalcet PharmSol 30 mg filmom obložene tablete
Jedna tableta od 30 mg sadrži 2,24 mg laktoze hidrata.

Cinakalcet PharmSol 60 mg filmom obložene tablete
Jedna tableta od 60 mg sadrži 4,48 mg laktoze hidrata.

Cinakalcet PharmSol 90 mg filmom obložene tablete
Jedna tableta od 90 mg sadrži 6,72 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Cinakalcet PharmSol 30 mg filmom obložene tablete
Zelene, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete s oznakom „30“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani, duljine 9,8 mm ($\pm 0,2$ mm) i širine 6,2 mm ($\pm 0,2$ mm).

Cinakalcet PharmSol 60 mg filmom obložene tablete
Zelene, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete s oznakom „60“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani, duljine 12,4 mm ($\pm 0,2$ mm) i širine 7,8 mm ($\pm 0,2$ mm).

Cinakalcet PharmSol 90 mg filmom obložene tablete
Zelene, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete s oznakom „90“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani, duljine 14,2 mm ($\pm 0,2$ mm) i širine 8,9 mm ($\pm 0,2$ mm).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Sekundarni hiperparatireoidizam

Odrasli

Liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma (HPT) u odraslih bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega na terapiji održavanja dijalizom.

Pedijatrijska populacija

Liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma (HPT) u djece u dobi od 3 godine i starije sa završnim stadijem bolesti bubrega na terapiji održavanja dijalizom u koje sekundarni HPT nije adekvatno kontroliran standardnim načinom liječenja (vidjeti dio 4.4).

Cinakalcet PharmSol može biti dio terapijskog režima koji uključuje tvari koje vežu fosfate i/ili sterole vitamina D, sukladno potrebi (vidjeti dio 5.1).

Karcinom paratireoidnih žlijezda i primarni hiperparatireoidizam u odraslih

Smanjenje hiperkalcijemije u odraslih bolesnika s:

- karcinomom paratireoidnih žlijezda.
- primarnim HPT-om, kojima je indicirana paratireoidektomija na osnovi vrijednosti serumskog kalcija (kao što je definirano relevantnim terapijskim smjernicama), ali kojima paratireoidektomija nije klinički odgovarajuća ili je kontraindicirana.

4.2 Doziranje i način primjene

Sekundarni hiperparatireoidizam

Odrasli i starije osobe (> 65 godina)

Preporučena početna doza za odrasle je 30 mg jednom dnevno. Dozu cinakalceta potrebno je titrirati svaka 2 do 4 tjedna, do maksimalne doze od 180 mg primijenjene jednom dnevno, da bi se u dijaliznih bolesnika postigla ciljna vrijednost paratireoidnog hormona (PTH) između 150 i 300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) u testu intaktnog PTH (iPTH). Vrijednosti PTH-a potrebno je odrediti najmanje 12 sati nakon uzimanja cinakalceta. Potrebno je pridržavati se važećih terapijskih smjernica.

Vrijednosti PTH-a potrebno je kontrolirati 1 do 4 tjedna nakon započete terapije ili prilagodbe doze cinakalceta. Za vrijeme terapije održavanja, vrijednosti PTH-a potrebno je kontrolirati svakih mjesec dana do tri mjeseca. Za određivanje vrijednosti PTH-a, potrebno je odrediti ili intaktni PTH (iPTH) ili bio-intaktni PTH (biPTH); liječenje cinakalcetom ne mijenja odnos između iPTH-a i biPTH-a.

Prilagodba doze na temelju vrijednosti serumskog kalcija

Korigirana vrijednost serumskog kalcija treba se mjeriti i kontrolirati te treba biti u razini ili iznad donje granice referentnih vrijednosti prije primjene prve doze cinakalceta (vidjeti dio 4.4). Granice referentnih vrijednosti kalcija mogu se razlikovati ovisno o metodama koje koristi lokalni laboratorij.

Tijekom titriranja doze, vrijednost serumskog kalcija potrebno je često kontrolirati, unutar tjedan dana od započete terapije ili prilagodbe doze cinakalceta. Kad je postignuta doza održavanja, vrijednost serumskog kalcija potrebno je kontrolirati otprilike mjesečno. U slučaju da korigirane vrijednosti serumskog kalcija padnu ispod 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) i/ili nastupe simptomi hipokalcemije, preporučuje se sljedeće liječenje:

Korigirana vrijednost serumskog kalcija ili klinički simptomi hipokalcemije	Preporuke
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) i > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ili u prisutnosti kliničkih simptoma hipokalcemije	Kako bi se povisila vrijednost serumskog kalcija mogu se primijeniti vezači fosfata koji sadrže kalcij, steroli vitamina D i/ili se može prilagoditi koncentracija kalcija u otopini za dijalizu, sukladno kliničkoj procjeni.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) i > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ili perzistirajući simptomi hipokalcemije unatoč pokušajima da se povisi serumski kalcij	Smanjiti ili privremeno prekinuti dozu cinakalceta.
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ili perzistirajući simptomi hipokalcemije i vitamin D se ne može povisiti	Privremeno prekinuti primjenu cinakalceta dok vrijednosti serumskog kalcija ne dosegnu 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) i/ili se simptomi hipokalcemije ne povuku. Liječenje treba ponovno započeti primjenom sljedeće najniže

Korigirana vrijednost serumskog kalcija ili klinički simptomi hipokalcemije	Preporuke
	doze cinakalceta.

Pedijatrijska populacija

Korigirana vrijednost serumskog kalcija treba biti u gornjem rasponu ili iznad referentnog intervala specifičnog za dob prije primjene prve doze cinakalceta i treba se pomno pratiti (vidjeti dio 4.4). Granice referentnih vrijednosti kalcija mogu se razlikovati ovisno o metodama koje koristi lokalni laboratorij i dobi djeteta/bolesnika.

Preporučena početna doza za djecu u dobi ≥ 3 godine do < 18 godina je $\leq 0,20$ mg/kg jednom dnevno na temelju suhe tjelesne težine bolesnika (vidjeti Tablicu 1).

Dozu je moguće povećavati za postizanje željenog ciljnog raspona iPTH-a. Dozu je potrebno sekvencijalno povećavati dostupnim dozama (vidjeti Tablicu 1) ne češće od svaka 4 tjedna. Dozu je moguće povećati do maksimalne doze od 2,5 mg/kg/dan, ali da ne prelazi ukupnu dnevnu dozu od 180 mg.

Tablica 1. Dnevna doza cinakalceta u pedijatrijskih bolesnika

Suha tjelesna težina bolesnika (kg)	Početna doza (mg)	Dostupne sekvencijalne doze (mg)
10 do $< 12,5$	1	1; 2,5; 5; 7,5; 10 i 15
$\geq 12,5$ do < 25	2,5	2,5; 5; 7,5; 10; 15 i 30
≥ 25 do < 36	5	5; 10; 15; 30 i 60
≥ 36 do < 50		5; 10; 15; 30; 60 i 90
≥ 50 do < 75	10	10; 15; 30; 60; 90 i 120
≥ 75	15	15; 30; 60; 90; 120 i 180

Prilagodba doze na temelju vrijednosti PTH-a

Vrijednosti PTH-a treba odrediti najmanje 12 sati nakon uzimanja cinakalceta, a iPTH treba izmjeriti 1 do 4 tjedna nakon započete terapije ili prilagodbe doze cinakalceta.

Dozu je potrebno prilagoditi na temelju iPTH-a kako je prikazano niže:

- Ako je iPTH < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) i ≥ 100 pg/ml (10,6 pmol/l), sniziti dozu cinakalceta na sljedeću nižu dozu.
- Ako je iPTH < 100 pg/ml (10,6 pmol/l), privremeno prekinuti liječenje cinakalcetom, ponovno započeti liječenje cinakalcetom uz sljedeću nižu dozu lijeka kad iPTH bude > 150 pg/ml (15,9 pmol/l). Ako je liječenje cinakalcetom bilo prekinuto više od 14 dana, ponovno ga započeti preporučenom početnom dozom lijeka.

Prilagodba doze na temelju vrijednosti serumskog kalcija

Vrijednost serumskog kalcija treba se mjeriti unutar tjedan dana od započete terapije ili prilagodbe doze cinakalceta.

Kad je postignuta doza održavanja, preporučuje se tjedno kontrolirati vrijednost serumskog kalcija. Vrijednost serumskog kalcija u pedijatrijskih bolesnika potrebno je održavati unutar raspona referentnih vrijednosti. Ako se vrijednost serumskog kalcija spusti ispod granica referentnih vrijednosti ili nastupe simptomi hipokalcemije, potrebno je provesti odgovarajuće korake prilagodbe doze kako je prikazano u Tablici 2 u nastavku:

Tablica 2. Prilagodba doze u pedijatrijskih bolesnika u dobi od ≥ 3 do < 18 godina

Korigirana vrijednost serumskog kalcija ili klinički simptomi hipokalcemije	Preporuke doziranja
Korigirana vrijednost serumskog kalcija je u	Prekinuti liječenje cinakalcetom.*

razini ili ispod donje granice referentnih vrijednosti specifičnih za dob ili ako nastupe simptomi hipokalcemije, neovisno o vrijednosti kalcija.	Primijeniti nadomjestke kalcija, vezače fosfata koji sadrže kalcij i/ili sterole vitamina D, kako je klinički indicirano.
Korigirana vrijednost ukupnog serumskog kalcija je iznad donje granice referentnih vrijednosti specifičnih za dob i simptomi hipokalcemije su se povukli.	Započeti liječenje sljedećom nižom dozom. Ako je liječenje cinakalcetom bilo prekinuto više od 14 dana, započeti preporučenom početnom dozom. Ako je bolesnik primao najnižu dozu (1 mg/dan) prije prekida liječenja, započeti istom dozom (1 mg/dan).

* Ako je doza prekinuta, korigiranu vrijednost serumskog kalcija potrebno je mjeriti unutar 5 do 7 dana.

Sigurnost i djelotvornost cinakalceta u djece mlađe od 3 godine za liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma nisu još ustanovljene. Nema dostatnih podataka.

Prelazak s etelkalcetida na cinakalcet

Prelazak s etelkalcetida na cinakalcet i odgovarajuće razdoblje ispiranja lijeka nije ispitano u bolesnika. U bolesnika koji su prestali uzimati etelkalcetid, cinakalcet se ne smije početi uzimati sve dok se ne završe najmanje tri uzastopne hemodijalize, nakon čega treba izmjeriti serumski kalcij. Potrebno je uvjeriti se da su razine serumskog kalcija unutar normalnog raspona prije početka davanja cinakalceta (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Paratireoidni karcinom i primarni hiperparatireoidizam

Odrasli i starije osobe (> 65 godina)

Preporučena početna doza cinakalceta za odrasle je 30 mg dvaput dnevno. Dozu cinakalceta potrebno je titrirati svaka 2 do 4 tjedna, u sekvencijalnim dozama od 30 mg dvaput dnevno, 60 mg dvaput dnevno, 90 mg dvaput dnevno i 90 mg tri ili četiri puta dnevno, prema potrebi kako bi se vrijednosti serumskog kalcija snizile do gornje granice referentnih vrijednosti ili ispod nje. Maksimalna doza upotrijebljena u kliničkim ispitivanjima bila je 90 mg četiri puta dnevno.

Serumski kalcij treba kontrolirati unutar tjedan dana nakon započete terapije ili prilagodbe doze cinakalceta. Kad se postigne doza održavanja, serumski kalcij potrebno je mjeriti svaka 2 do 3 mjeseca. Nakon titracije do maksimalne doze cinakalceta, serumski kalcij potrebno je kontrolirati periodično. Ako se ne postigne klinički značajno smanjenje serumskog kalcija, treba razmotriti prekid terapije cinakalcetom (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost cinakalceta u djece za liječenje paratireoidnog karcinoma i primarnog hiperparatireoidizma nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Oštećenje jetre

Nije potrebna prilagodba početne doze. Potreban je oprez kod primjene cinakalceta u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre i potrebno je pomno praćenje tijekom titracije doze i nastavka liječenja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Tablete treba uzeti cijele, ne smiju se žvakati, drobiti ili lomiti.

Preporučuje se cinakalcet uzeti s hranom ili neposredno nakon obroka jer su ispitivanja pokazala da je bioraspoloživost cinakalceta povećana kad se uzima s hranom (vidjeti dio 5.2).

Cinakalcet je također dostupan od drugih proizvođača u obliku granula za pedijatrijsku primjenu. U djece koja trebaju primiti doze manje od 30 mg ili ne mogu progutati tablete, potrebno je primijeniti cinakalcet u granulama.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Hipokalcemija (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Serumski kalcij

Događaji opasni po život i smrtni ishodi povezani s hipokalcemijom zabilježeni su u odraslih i pedijatrijskih bolesnika liječenih cinakalcetom. Manifestacije hipokalcemije mogu uključivati parestezije, mijalgije, grčeve, tetaniju i konvulzije. Sniženje vrijednosti serumskog kalcija također može produljiti QT interval i dovesti do ventrikularne aritmije uzrokovane hipokalcemijom. Slučajevi produljenja QT intervala i ventrikularnih aritmija zabilježeni su u bolesnika liječenih cinakalcetom (vidjeti dio 4.8). Savjetuje se oprez u bolesnika s drugim čimbenicima rizika za produljenje QT intervala, kao što su bolesnici za koje se zna da imaju sindrom produljenog QT intervala ili bolesnici koji primaju lijekove za koje se zna da produljuju QT interval.

Budući da cinakalcet smanjuje serumski kalcij, potrebno je pomno pratiti bolesnike zbog moguće hipokalcemije (vidjeti dio 4.2). Serumski kalcij treba kontrolirati unutar tjedna dana nakon početka primjene ili prilagodbe doze cinakalceta.

Odrasli

Liječenje cinakalcetom ne smije se započeti u bolesnika s vrijednostima serumskog kalcija (korigiranima za albumin) ispod donje granice referentnih vrijednosti.

U bolesnika s kroničnom bolesti bubrega na dijalizi koji su liječeni cinakalcetom, otprilike 30 % bolesnika imalo je najmanje jednu vrijednost serumskog kalcija manju od 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Pedijatrijska populacija

Terapija cinakalcetom smije se započeti samo za liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma u djece u dobi ≥ 3 godine sa završnim stadijem bolesti bubrega na terapiji održavanja dijalizom, u koje sekundarni HPT nije adekvatno kontroliran standardnim načinom liječenja, a vrijednost serumskog kalcija je u gornjem rasponu ili iznad referentnog intervala specifičnog za dob.

Potrebno je pomno pratiti vrijednosti serumskog kalcija (vidjeti dio 4.2) i suradljivost bolesnika tijekom liječenja cinakalcetom. Liječenje cinakalcetom ne smije se započeti ili doza povišati ako se sumnja na nesuradljivost.

Prije nego što se započne liječenje cinakalcetom i za vrijeme liječenja, treba razmotriti rizike i koristi liječenja te sposobnost bolesnika da se pridržava preporuka za praćenje i zbrinjavanje rizika od hipokalcemije.

Potrebno je informirati pedijatrijske bolesnike i/ili njihove skrbnike o simptomima hipokalcemije i važnosti pridržavanja uputa za kontrolu vrijednosti serumskog kalcija, te o doziranju i načinu primjene.

Bolesnici s kroničnom bolesti bubrega koji nisu na dijalizi

Cinakalcet nije indiciran u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega koji nisu na dijalizi. Ispitivanja su pokazala da odrasli bolesnici s kroničnom bolesti bubrega koji nisu na dijalizi, a liječeni su cinakalcetom, imaju povećan rizik za hipokalcemiju (vrijednost serumskog kalcija < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]) u usporedbi s bolesnicima s kroničnom bolesti bubrega koji jesu na dijalizi, a liječeni su cinakalcetom, što može biti posljedica manje početne vrijednosti kalcija i/ili postojeće ostatne funkcije bubrega.

Napadaji

Slučajevi napadaja zabilježeni su u bolesnika liječenih cinakalcetom (vidjeti dio 4.8). Prag za pojavu napadaja smanjen je kod značajnih smanjenja razine serumskog kalcija. Stoga je potrebno pomno praćenje vrijednosti serumskog kalcija u bolesnika koji se liječe cinakalcetom, osobito u bolesnika s napadajima u anamnezi.

Hipotenzija i/ili pogoršanje zatajenja srca

Slučajevi hipotenzije i/ili pogoršanja zatajenja srca zabilježeni su u bolesnika s oštećenom funkcijom srca u kojih uzročnu povezanost s cinakalcetom nije bilo moguće u potpunosti isključiti, a može biti posredovana smanjenjem vrijednosti serumskog kalcija (vidjeti dio 4.8).

Istodobna primjena s drugim lijekovima

Cinakalcet se treba primijeniti uz oprez u bolesnika koji primaju bilo koje druge lijekove za koje je poznato da snižavaju vrijednosti serumskog kalcija. Potrebno je pomno pratiti serumski kalcij (vidjeti dio 4.5).

Bolesnicima koji primaju cinakalcet ne smije se dati etelkalcetid. Istodobna primjena može rezultirati teškom hipokalcemijom.

Općenito

Adinamična koštana bolest može nastati ako je vrijednost PTH-a kronično suprimirana ispod otprilike 1,5 puta gornje granice normale za iPTH test. Ako se vrijednost PTH-a smanji ispod preporučenoga ciljnog raspona u bolesnika liječenih cinakalcetom, dozu cinakalceta i/ili sterola vitamina D treba smanjiti ili prekinuti terapiju.

Vrijednost testosterona

Vrijednost testosterona često je ispod normalnog raspona u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega. U kliničkim ispitivanjima u odraslih bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega na dijalizi, vrijednost slobodnog testosterona smanjila se za medijan od 31,3 % u bolesnika koji su uzimali cinakalcet i za 16,3 % u grupi na placebo nakon 6 mjeseci liječenja. Otvoreni nastavak ovog ispitivanja nije pokazao daljnje sniženje koncentracije slobodnog i ukupnog testosterona u bolesnika liječenih cinakalcetom u razdoblju od 3 godine. Klinički značaj ovih smanjenja serumskog testosterona nije poznat.

Oštećenje jetre

Budući da koncentracija cinakalceta u plazmi može biti 2 do 4 puta veća u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh klasifikacija), cinakalcet je potrebno primjenjivati s oprezom u tih bolesnika, a liječenje pažljivo pratiti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi s poznatim učinkom snižavanja serumskog kalcija

Istodobna primjena drugih lijekova za koje je poznato da snižavaju vrijednosti serumskog kalcija i cinakalceta može rezultirati povećanim rizikom od hipokalcemije (vidjeti dio 4.4). Bolesnicima koji primaju cinakalcet ne smije se dati etelkalcetid (vidjeti dio 4.4).

Učinak drugih lijekova na cinakalcet

Cinakalcet se djelomično metabolizira pomoću enzima CYP3A4. Istodobna primjena 200 mg ketokonazola dvaput dnevno, snažnog inhibitora CYP3A4, uzrokuje otprilike dvostruko povećanje razina cinakalceta. Prilagodba doze cinakalceta može biti potrebna u bolesnika liječenih cinakalcetom u kojih se počinje ili prekida terapija snažnim inhibitorom (npr. ketokonazol, itraconazol, telitromicin, vorikonazol, ritonavir) ili induktorom (npr. rifampicin) navedenog enzima.

In vitro rezultati pokazuju da se cinakalcet djelomično metabolizira pomoću CYP1A2. Pušenje inducira CYP1A2; opažen je 36 do 38 % veći klirens cinakalceta kod pušača u odnosu na nepušače. Učinak inhibitora CYP1A2 (npr. fluvoksamin, ciprofloksacin) na razine cinakalceta u plazmi nije ispitan. Možda će biti potrebna prilagodba doze lijeka ako bolesnik počne ili prestane pušiti, ili ako počne ili prekine istodobno liječenje snažnim inhibitorima CYP1A2.

Kalcijev karbonat: Istodobna primjena kalcijeva karbonata (jednokratna doza od 1500 mg) nije promijenila farmakokinetiku cinakalceta.

Sevelamer: Istodobna primjena sevelamera (2400 mg triput dnevno) nije promijenila farmakokinetiku cinakalceta.

Pantoprazol: Istodobna primjena pantoprazola (80 mg dnevno) nije promijenila farmakokinetiku cinakalceta.

Učinak cinakalceta na druge lijekove

Lijekovi koje metabolizira enzim P450 2D6 (CYP2D6)

Cinakalcet je jak inhibitor enzima CYP2D6. Možda će biti potrebna prilagodba doze istodobno primijenjenih lijekova kad se cinakalcet primjenjuje s lijekovima koji se individualno titriraju, imaju uski terapijski raspon i pretežno se metaboliziraju enzimom CYP2D6 (npr. flekainid, propafenon, metoprolol, desipramin, nortriptilin, klomipramin).

Desipramin: Istodobna primjena 90 mg cinakalceta jednom dnevno s 50 mg desipramina, tricikličkog antidepresiva koji se metabolizira prvenstveno putem CYP2D6, značajno je povećala izloženost desipraminu 3,6 puta (90 % CI: 3,0; 4,4) u brzih CYP2D6 metabolizatora.

Dekstrometorfan: Višekratne doze od 50 mg cinakalceta povećale su AUC 30 mg dekstrometorfana (pretežno se metabolizira enzimom CYP2D6) za 11 puta u brzih CYP2D6 metabolizatora.

Varfarin: Višekratne peroralne doze cinakalceta nisu utjecale na farmakokinetiku ili farmakodinamiku (mjerenu protrombinskim vremenom i faktorom koagulacije VII) varfarina.

Izostanak učinka cinakalceta na farmakokinetiku R- i S-varfarina i izostanak autoindukcije nakon višestrukih doza u bolesnika ukazuje na to da cinakalcet nije induktor CYP3A4, CYP1A2 ili CYP2C9 u ljudi.

Midazolam: Istodobna primjena cinakalceta (90 mg) s peroralno primijenjenim midazolamom (2 mg), supstratom CYP3A4 i CYP3A5, nije promijenila farmakokinetiku midazolama. Ti podaci ukazuju na to da cinakalcet ne bi utjecao na farmakokinetiku onih skupina lijekova koji se metaboliziraju putem CYP3A4 i CYP3A5, kao što su određeni imunosupresivi, uključujući ciklosporin i takrolimus.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o primjeni cinakalceta u trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na izravne štetne učinke na trudnoću, okot ili postnatalni razvoj. Nije opažena embrionalna ili fetalna toksičnost u ispitivanjima na skotnim štakorima i kunićima, uz iznimku smanjenja težine ploda u štakora pri dozama toksičnim za majku (vidjeti dio 5.3). Cinakalcet se tijekom trudnoće smije koristiti samo ako moguća korist nadmašuje mogući rizik za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se cinakalcet u majčino mlijeko u ljudi. Cinakalcet se izlučuje u mlijeko ženki štakora u laktaciji, uz visok omjer između mlijeka i plazme. Odluku o prekidu dojenja ili prekidu liječenja cinakalcetom treba donijeti na osnovi pomne procjene koristi i rizika.

Plodnost

Nema kliničkih podataka vezano uz utjecaj cinakalceta na plodnost. Nije bilo utjecaja na plodnost u ispitivanjima na životinjama.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Omaglica i napadaji, koji mogu imati značajan utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, zabilježeni su u bolesnika koji su uzimali cinakalcet (vidjeti dio 4.4).

4.8 Nuspojave

a) Sažetak sigurnosnog profila

Sekundarni hiperparatireoidizam, paratireoidni karcinom i primarni hiperparatireoidizam

Na temelju dostupnih podataka od bolesnika koji su primali cinakalcet u placebom kontroliranim ispitivanjima i ispitivanjima na jednoj skupini, najčešće zabilježene nuspojave bile su mučnina i povraćanje. Mučnina i povraćanje bile su blage do umjerene težine i prolazne naravi u većine bolesnika. Prekid terapije zbog nuspojava uglavnom je učinjen zbog mučnine i povraćanja.

b) Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave, za koje se smatra da postoji barem mogućnost da se mogu pripisati liječenju cinakalcetom u placebom kontroliranim ispitivanjima i ispitivanjima na jednoj skupini prema procjeni uzročno-posljedične veze na temelju najboljih dokaza, navedene su niže prema sljedećoj konvenciji: vrlo često (> 1/10); često (> 1/100 i < 1/10); manje često (> 1/1000 i < 1/100); rijetko (> 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000).

Incidencija nuspojava u kontroliranim kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet je sljedeća:

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Incidencija u ispitanika	Nuspojava
Poremećaji imunološkog sustava	Često*	Reakcije preosjetljivosti

Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Anoreksija Smanjeni apetit
Poremećaji živčanog sustava	Često	Napadaji [†] Omaglica Parestezija Glavobolja
Srčani poremećaji	Nepoznato*	Pogoršanje zatajenja srca [†] Produljenje QT intervala i ventrikularna aritmija uzrokovana hipokalcemijom [†]
Krvožilni poremećaji	Često	Hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	Često	Infekcija gornjih dišnih puteva Dispneja Kašalj
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Mučnina Povraćanje
	Često	Dispepsija Proljev Bol u abdomenu Bol u gornjem dijelu abdomena Konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	Mialgija Mišićni grčevi Bol u leđima
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Astenija
Pretrage	Često	Hipokalcemija [†] Hiperkalemija Snižene razine testosterona [†]

[†] vidjeti dio 4.4

* vidjeti dio c

c) Opis odabranih nuspojava

Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti, uključujući angioedem i urtikariju, identificirane su tijekom primjene cinakalceta nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalosti pojedinih standardnih izraza, uključujući angioedem i urtikariju, ne mogu se procijeniti iz dostupnih podataka.

Hipotenzija i/ili pogoršanje zatajenja srca

Tijekom praćenja sigurnosti lijeka nakon stavljanja u promet zabilježeni su idiosinkrazijski slučajevi hipotenzije i/ili pogoršanja zatajenja srca u bolesnika liječenih cinakalcetom s oštećenom srčanom funkcijom, čija se učestalost ne može procijeniti iz dostupnih podataka.

Produljenje QT intervala i ventrikularna aritmija uzrokovana hipokalcemijom

Produljenje QT intervala i ventrikularna aritmija uzrokovana hipokalcemijom identificirani su tijekom primjene cinakalceta nakon stavljanja u promet, s time da se njihova učestalost ne može procijeniti iz dostupnih podataka (vidjeti dio 4.4).

d) Pedijatrijska populacija

Sigurnost cinakalceta za liječenje sekundarnog HPT-a u pedijatrijskih bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega koji primaju dijalizu ocjenjivana je u dva randomizirana kontrolirana ispitivanja i jednom ispitivanju na jednoj skupini (vidjeti dio 5.1). Od svih pedijatrijskih ispitanika koji su bili izloženi cinakalcetu u kliničkim ispitivanjima, ukupno je 19 ispitanika (24,1 %; 64,5 na 100 ispitanik-godina) imalo najmanje jedan štetni događaj hipokalcemije. Smrtni ishod bio je

zabilježen u kliničkom ispitivanju u jednog pedijatrijskog bolesnika s teškom hipokalcemijom (vidjeti dio 4.4).

Cinacalcet se smije koristiti u pedijatrijskih bolesnika samo ako potencijalna korist opravdava potencijalan rizik.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Doze titrirane do 300 mg jednom dnevno bile su primijenjene u odraslih bolesnika na dijalizi bez štetnih ishoda. Dnevna doza od 3,9 mg/kg bila je propisana pedijatrijskom bolesniku na dijalizi u kliničkom ispitivanju, uz naknadnu blagu bol u trbuhu, mučninu i povraćanje.

Predoziranje cinacalcetom može uzrokovati hipokalcemiju. U slučaju predoziranja, bolesnike se mora nadzirati zbog znakova i simptoma hipokalcemije, a liječenje mora biti simptomatsko i potporno. Kako se cinacalcet u visokoj mjeri veže za proteine, hemodijaliza nije učinkovita u liječenju predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci s utjecajem na mijenu kalcija, antiparatiroidni agensi. ATK oznaka: H05BX01.

Mehanizam djelovanja

Receptori kalcija na površini glavnih stanica paratiroidne žlijezde glavni su regulatori sekrecije PTH-a. Cinacalcet je kalcimimetik koji izravno smanjuje vrijednost PTH-a, povećavajući osjetljivost receptora za izvanstanični kalcij. Sniženje PTH-a povezano je s istodobnim sniženjem serumske vrijednosti kalcija.

Sniženje PTH-a korelira s koncentracijom cinacalceta.

Nakon što se uspostavi stanje dinamičke ravnoteže, serumska koncentracija kalcija ostaje stalna kroz interval doziranja.

Sekundarni hiperparatiroidizam

Odrasli

Tri šestomjesečna, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja provedena su u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega i nekontroliranim sekundarnim HPT-om na dijalizi (n = 1136). Demografske i početne karakteristike bile su reprezentativne za populaciju dijaliziranih bolesnika sa sekundarnim HPT-om. Srednja početna vrijednost iPTH-a u tri ispitivanja bila je 733 pg/ml i 683 pg/ml (77,8 i 72,4 pmol/l) za skupinu na cinacalcetu odnosno placebo. Na početku ispitivanja 66 % bolesnika primalo je sterole vitamina D, a > 90 % bolesnika primalo je tvari koje vežu fosfate. Značajno smanjenje iPTH-a, umnoška serumskog kalcija i fosfora (Ca × P), kalcija i fosfora primijećeno je u grupi liječenoj cinacalcetom u usporedbi s grupom na placebo koja je liječena standardnim načinom, a rezultati su bili konzistentni u sva tri ispitivanja. U svakom od ispitivanja primarni ishod (postotak bolesnika s iPTH ≤ 250 pg/ml (≤ 26,5 pmol/l)) postignut je u 41 %, 46 % i 35 % bolesnika liječenih cinacalcetom u usporedbi s 4 %, 7 % i 6 % bolesnika koji su primili placebo.

Oko 60 % bolesnika liječenih cinakalcetom postiglo je sniženje vrijednosti iPTH za ≥ 30 % i taj učinak bio je konzistentan, bez obzira na početnu vrijednost iPTH-a. Prosječno sniženje serumskog umnoška kalcija i fosfora ($\text{Ca} \times \text{P}$), kalcija i fosfora bilo je 14 %, 7 % i 8 %.

Sniženje iPTH-a i $\text{Ca} \times \text{P}$ održavalo se tijekom 12 mjeseci liječenja. Cinakalcet je snizio iPTH i $\text{Ca} \times \text{P}$, vrijednosti kalcija i fosfora bez obzira na početnu vrijednost iPTH-a ili $\text{Ca} \times \text{P}$, tip dijalize (PD napram HD), trajanje dijalize i bez obzira na davanje sterola vitamina D.

Sniženje PTH-a bilo je povezano sa statistički neznačajnim sniženjem biljega koštanog metabolizma (koštane alkalne fosfataze, N-telopeptida, koštane pregradnje i koštane fibroze). U *post-hoc* analizi objedinjenih rezultata iz 6-mjesečnih i 12-mjesečnih kliničkih ispitivanja, Kaplan-Meierovom metodom procijenjeno je manje koštanih prijeloma i paratireoidektomija u grupi na cinakalcetu u usporedbi s kontrolnom grupom.

Ispitivanja bolesnika s kroničnom bolesti bubrega i sekundarnim hiperparatireoidizmom koji nisu na dijalizi pokazala su da cinakalcet smanjuje vrijednosti PTH-a do sličnih granica kao i u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega i sekundarnim hiperparatireoidizmom koji jesu na dijalizi. Međutim, djelotvornost, sigurnost i optimalna doza te ciljevi terapije nisu dokazani u liječenju predijaliznih bolesnika sa zatajenjem bubrega. Ova ispitivanja su pokazala da u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega koji nisu na dijalizi, a liječeni su cinakalcetom, postoji povećan rizik hipokalcemije u usporedbi s bolesnicima sa završnim stadijem bolesti bubrega liječenih cinakalcetom koji jesu na dijalizi, što može biti zbog niže početne vrijednosti kalcija i/ili postojeće ostatne bubrežne funkcije.

EVOLVE (engl. *EValuation Of Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events*) je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, kliničko ispitivanje u kojem se procjenjivao cinakalcet naspram placebo u smanjenju rizika od mortaliteta svih uzroka i kardiovaskularnih događaja u 3883 bolesnika sa sekundarnim hiperparatireoidizmom i kroničnom bolešću bubrega na dijalizi. Ispitivanje nije postiglo primarni cilj da pokaže smanjenje rizika od mortaliteta svih uzroka ili kardiovaskularnih događaja uključujući infarkt miokarda, hospitalizaciju zbog nestabilne angine, zatajenje srca ili periferni krvožilni događaj (HR 0,93; 95 % CI: 0,85; 1,02; $p = 0,112$). Nakon prilagodbe za početne značajke u sekundarnoj analizi, HR za primarni kompozitni ishod iznosio je 0,88; 95 % CI: 0,79; 0,97.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost cinakalceta za liječenje sekundarnog HPT-a u pedijatrijskih bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega koji primaju dijalizu ocjenjivana je u dva randomizirana kontrolirana ispitivanja i jednom ispitivanju na jednoj skupini.

Ispitivanje 1 bilo je dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje s 43 bolesnika u dobi od 6 do < 18 godina randomiziranih u skupinu koja je primala cinakalcet ($n = 22$) ili placebo ($n = 21$). Ispitivanje se sastojalo od razdoblja titracije doze u trajanju od 24 tjedna, nakon čega je uslijedila faza ocjene djelotvornosti u trajanju od 6 tjedana i otvoreni nastavak ispitivanja u trajanju od 30 tjedana. Srednja dob na početku ispitivanja bila je 13 godina (raspon od 6 do 18 godina). Većina bolesnika (91 %) koristila je sterole vitamina D na početku ispitivanja. Srednja vrijednost (SD) koncentracija iPTH-a na početku ispitivanja bila je 757,1 (440,1) pg/ml u skupini koja je primala cinakalcet i 795,8 (537,9) pg/ml u skupini koja je primala placebo. Srednja vrijednost (SD) korigiranih koncentracija ukupnog serumskog kalcija na početku ispitivanja bila je 9,9 (0,5) mg/dl u skupini koja je primala cinakalcet i 9,9 (0,6) mg/dl u skupini koja je primala placebo. Srednja maksimalna dnevna doza cinakalceta bila je 1,0 mg/kg/dan.

Postotak bolesnika koji su postigli primarnu mjeru ishoda (smanjenje srednje vrijednosti iPTH-a u plazmi ≥ 30 % u odnosu na početnu tijekom faze ocjene djelotvornosti; 25. do 30. tjedan) iznosio je 55 % u skupini koja je primala cinakalcet i 19 % u skupini koja je primala placebo ($p = 0,02$). Srednja vrijednost razina serumskog kalcija tijekom faze ocjene djelotvornosti bila je unutar referentnih vrijednosti za skupinu liječenu cinakalcetom. Ovo ispitivanje je prekinuto ranije zbog smrtnog ishoda povezanog s teškom hipokalcemijom u skupini koja je primala cinakalcet (vidjeti dio 4.8).

Ispitivanje 2 bilo je otvoreno ispitivanje s 55 bolesnika u dobi od 6 do < 18 godina (srednja dob: 13 godina) randomiziranih u skupinu koja je primala cinakalcet uz standardno liječenje (n = 27) ili samo standardno liječenje (n = 28). Većina bolesnika (75 %) koristila je sterole vitamina D na početku ispitivanja. Srednja vrijednost (SD) koncentracija iPTH-a na početku ispitivanja bila je 946 (635) pg/ml u skupini koja je primala cinakalcet uz standardno liječenje i 1228 (732) pg/ml u skupini koja je primala samo standardno liječenje. Srednja vrijednost (SD) korigiranih koncentracija ukupnog serumskog kalcija na početku ispitivanja bila je 9,8 (0,6) mg/dl u skupini koja je primala cinakalcet uz standardno liječenje i 9,8 (0,6) mg/dl u skupini koja je primala samo standardno liječenje. Dvadesetpet (25) ispitanika primilo je najmanje jednu dozu cinakalceta, a srednja maksimalna dnevna doza cinakalceta bila je 0,55 mg/kg/dan. Ispitivanje nije postiglo primarnu mjeru ishoda (smanjenje srednje vrijednosti iPTH-a u plazmi $\geq 30\%$ u odnosu na početnu tijekom faze ocjene djelotvornosti; 17. do 20. tjedan). Smanjenje srednje vrijednosti iPTH-a u plazmi $\geq 30\%$ u odnosu na početnu tijekom faze ocjene djelotvornosti postignuto je u 22 % bolesnika u skupini koja je primala cinakalcet uz standardno liječenje i u 32 % bolesnika u skupini koja je primala samo standardno liječenje.

Ispitivanje 3 bilo je otvoreno ispitivanje sigurnosti na jednoj skupini u trajanju od 26 tjedana u bolesnika u dobi od 8 mjeseci do < 6 godina (srednja dob: 3 godine). Bolesnici koji su istodobno primjenjivali lijekove za koje je poznato da produljuju korigirani QT interval bili su isključeni iz ispitivanja. Srednja suha težina na početku ispitivanja bila je 12 kg. Početna doza cinakalceta bila je 0,20 mg/kg. Većina bolesnika (89 %) koristila je sterole vitamina D na početku ispitivanja.

Sedamnaest (17) bolesnika primilo je najmanje jednu dozu cinakalceta, a 11 je završilo najmanje 12 tjedana liječenja. Nijedan bolesnik u dobi od 2 do 5 godina nije imao korigiranu vrijednost serumskog kalcija < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l). Početna vrijednost iPTH-a smanjena je za $\geq 30\%$ u 71 % (12 od 17) bolesnika u ispitivanju.

Karcinom paratireoidnih žlijezda i primarni hiperparatireoidizam

U jednom ispitivanju, 46 odraslih bolesnika (29 s karcinomom paratireoidnih žlijezda i 17 s primarnim hiperparatireoidizmom i teškom hiperkalcemijom u kojih paratireoidektomija nije uspjela ili je bila kontraindicirana) liječeno je cinakalcetom do tri godine (prosječno 328 dana bolesnici s karcinomom paratireoidnih žlijezda i prosječno 347 dana bolesnici s primarnim HPT-om). Doza cinakalceta bila je između 30 mg dvaput dnevno i 90 mg četiri puta dnevno. Mjera primarnog ishoda ispitivanja bila je smanjenje serumskog kalcija za ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). U bolesnika s karcinomom paratireoidnih žlijezda srednja vrijednost serumskog kalcija smanjila se s 14,1 mg/dl na 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l na 3,1 mmol/l), a u bolesnika s primarnim HPT-om vrijednost serumskog kalcija smanjila se s 12,7 mg/dl na 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l na 2,6 mmol/l). Osamnaest (18) od 29 bolesnika (62 %) s karcinomom paratireoidnih žlijezda i 15 od 17 bolesnika (88 %) s primarnim HPT-om postiglo je smanjenje serumskog kalcija ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

U placebom kontrolirano ispitivanje, trajanja 28 tjedana, bilo je uključeno 67 odraslih bolesnika s primarnim hiperparatireoidizmom koji su ispunjavali uvjete za paratireoidektomiju na temelju korigiranog ukupnog kalcija u serumu ($> 11,3$ mg/dl (2,82 mmol/l) ali $\leq 12,5$ mg/dl (3,12 mmol/l), ali koji nisu mogli biti podvrgnuti paratireoidektomiji. Cinakalcet je uveden u dozi od 30 mg dvaput dnevno i titriran tako da održava korigirani ukupni kalcij u serumu unutar normalnog raspona. Značajno viši postotak bolesnika liječenih cinakalcetom dosegao je srednju korigiranu ukupnu koncentraciju kalcija u serumu $\leq 10,3$ mg/dl (2,57 mmol/l) i sniženje srednje korigirane ukupne koncentracije kalcija u serumu ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) od početne vrijednosti u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (75,8 % naspram 0 % odnosno 84,8 % naspram 5,9 %).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene cinakalceta, maksimalna koncentracija cinakalceta u plazmi postiže se nakon otprilike 2 do 6 sati. Na osnovi usporedbe između ispitivanja, apsolutna bioraspoloživost

cinakalceta u osoba koje su natašte procijenjena je na oko 20 do 25 %. Uzimanje cinakalceta s hranom povećava bioraspoloživost cinakalceta za oko 50 do 80 %. Povećanje koncentracije cinakalceta u plazmi slično je bez obzira na količinu masti u obroku.

Pri dozama iznad 200 mg apsorpcija je zasićena, najvjerojatnije zbog loše topivosti.

Distribucija

Volumen distribucije je velik (oko 1000 litara), što ukazuje na široku distribuciju. Cinakalcet je oko 97 % vezan za proteine plazme i minimalno se distribuira u crvene krvne stanice.

Nakon apsorpcije, koncentracije cinakalceta smanjuju se na bifazičan način s početnim poluvijekom od oko 6 sati i terminalnim poluvijekom od 30 do 40 sati. Razine cinakalceta u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 7 dana, uz minimalno nakupljanje lijeka. Farmakokinetika cinakalceta s vremenom se ne mijenja.

Biotransformacija

Cinakalcet se metabolizira putem više enzima, pretežno s CYP3A4 i CYP1A2 (doprinos CYP1A2 nije klinički okarakteriziran). Najvažniji cirkulirajući metaboliti su neaktivni.

Na osnovi *in vitro* podataka, cinakalcet je snažan inhibitor CYP2D6, ali nije inhibitor drugih CYP enzima u koncentracijama koje se postižu kliničkom primjenom, uključujući CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4, niti je induktor CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4.

Eliminacija

Nakon primjene radioaktivno obilježene doze od 75 mg zdravim dobrovoljcima, cinakalcet se brzo i ekstenzivno metabolizira oksidacijom, a nakon toga konjugacijom. Bubrežno izlučivanje metabolita bilo je prevladavajući oblik eliminacije radioaktivno obilježene doze. Oko 80 % doze otkriveno je u urinu i 15 % u stolici.

Linearnost/nelinearnost

AUC (površina ispod krivulje) i C_{max} (vršna koncentracija) cinakalceta raste otprilike linearno u rasponu doza od 30 do 180 mg jednom dnevno.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Ubrzo nakon doziranja, vrijednost PTH-a počinje opadati do najnižih vrijednosti nakon 2 do 6 sati od primjene lijeka, što odgovara C_{max} cinakalceta. Nakon toga, kako razina cinakalceta počinje padati, razine PTH-a se povećavaju do 12 sati nakon primjene lijeka i supresija PTH-a ostaje stalna do kraja intervala doziranja jednom dnevno. Vrijednosti PTH-a u kliničkim ispitivanjima s cinakalcetom bile su mjerene na kraju intervala doziranja.

Stariji: Nema klinički relevantnih razlika farmakokinetike cinakalceta zbog dobi.

Renalna insuficijencija: Farmakokinetički profil cinakalceta u bolesnika s blagom, umjerenom i teškom renalnom insuficijencijom, kao i u bolesnika na hemodijalizi ili peritonejskoj dijalizi, usporediv je s onim u zdravih dobrovoljaca.

Jetrena insuficijencija: Blago oštećenje funkcije jetre ne utječe značajno na farmakokinetiku cinakalceta. U usporedbi s osobama s urednom jetrenom funkcijom, prosječni AUC cinakalceta bio je oko dvaput viši u osoba s umjerenim oštećenjem funkcije jetre i oko četiri puta viši u osoba s teškim oštećenjem funkcije jetre. Prosječni poluvijek cinakalceta produljen je za 33 % i 70 % u bolesnika s umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije jetre. Oštećenje funkcije jetre ne mijenja vezanje cinakalceta za proteine. Budući da se doza titrira za svakog ponaosob na osnovi sigurnosnog profila i

djelotvornosti, nije potrebno dodatno prilagođavanje doze u osoba s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Spol: Klirens cinakalceta može biti manji u žena nego u muškaraca. Budući da se doza titrira za svakog ponaosob, nije potrebno dodatno prilagođavanje doze prema spolu.

Pedijatrijska populacija: Farmakokinetika cinakalceta ispitana je u pedijatrijskih bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega u dobi od 3 do 17 godina. Nakon jednokratne i višekratnih peroralnih dnevnih doza cinakalceta, koncentracije cinakalceta u plazmi (C_{max} i AUC vrijednosti nakon normalizacije prema dozi i tjelesnoj težini) bile su slične onima zabilježenim u odraslih bolesnika.

Farmakokinetička analiza populacije je provedena za procjenu učinaka demografskih karakteristika. Ova analiza je pokazala da ne postoji značajan utjecaj dobi, spola, rase, tjelesne površine i tjelesne težine na farmakokinetiku cinakalceta.

Pušenje: Klirens cinakalceta veći je u pušača nego u nepušača, najvjerojatnije zbog indukcije metabolizma posredovanog putem CYP1A2. Ako bolesnik prestane ili počne pušiti, može se promijeniti razina cinakalceta u plazmi i možda će biti potrebno prilagoditi dozu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Cinakalcet nije imao teratogeno djelovanje u kunića kojima je dana doza od 0,4 puta maksimalne humane doze za sekundarni HPT (180 mg dnevno) na osnovi AUC. Neteratogena doza u štakora bila je, na osnovi AUC, 4,4 puta veća od maksimalne doze za sekundarni HPT. Nije bilo učinaka na plodnost u štakora ženskog i muškog spola izloženih dozi 4 puta većoj od humane doze od 180 mg/dnevno (sigurnosne granice u maloj grupi bolesnika koji su primali maksimalnu kliničku dozu od 360 mg dnevno bile bi otprilike polovina od gore navedenih).

U skotnih štakora došlo je do lagana smanjenja tjelesne težine i potrošnje hrane pri najvećoj dozi. Smanjena težina ploda primijećena je u štakora pri dozama pri kojima su ženke štakora imale hipokalcemiju. Dokazano je da cinakalcet prolazi placentalnu barijeru u kunića.

Cinakalcet nije pokazao genotoksični ili karcinogeni potencijal. Sigurnosne granice u toksikološkim ispitivanjima su male zbog zapažene hipokalcemije koja je ograničavala dozu na životinjskim modelima. Katarakta i opacifikacija leća primijećena je u ispitivanjima toksikologije i karcinogeničnosti s ponovljenim dozama u glodavaca, ali nisu primijećeni u pasa i majmuna ili u kliničkim ispitivanjima gdje je praćena pojava katarakte. Poznato je kako se katarakta javlja u glodavaca kao rezultat hipokalcemije.

U *in vitro* ispitivanjima, pod istim eksperimentalnim uvjetima, pronađeno je da su IC_{50} vrijednosti transportera serotonina i K_{ATP} kanala bile 7 odnosno 12 puta veće nego EC_{50} za receptore osjetljive na kalcij. Klinički značaj nije poznat, ali mogućnost da cinakalcet djeluje na te sekundarne ciljeve ne može se potpuno isključiti.

U ispitivanjima toksičnosti na mladim psima opaženi su tremori kao posljedica smanjenog serumskog kalcija, emeza, gubitak tjelesne težine i dobivanje na tjelesnoj težini, smanjena masa eritrocita, blago smanjeni parametri gustoće kostiju, reverzibilno širenje epifizne ploče dugih kostiju i histološke limfoidne promjene (ograničene na prsnu šupljinu i pripisane kroničnoj emezi). Svi navedeni učinci zabilježeni su kod sistemske izloženosti, na temelju AUC, približno ekvivalentne izloženosti u bolesnika kod maksimalne doze za sekundarni HPT.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

škrob (kukuruzni), prethodno geliran (djelomično)
celuloza, mikrokristalična (E460)
karmelozanatrij, umrežena (E468)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
magnezijev stearat (E470b)

Film-ovojnica

hipromeloza 15cP (E464)
laktoza hidrat
titanijev dioksid (E171)
triacetin
boja *FD&C Blue #2/indigo carmine aluminium lake* (E132)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PVDC/aluminijski blisteri i PVC/PCTFE (Aclar)/aluminijski blisteri.

Pakiranje od 28 tableta u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmSol Europe Limited
The Victoria Centre Unit 2
Lower Ground Floor
Valletta Road, Mosta MST 9012
Malta

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Cinacalcet PharmSol 30 mg filmom obložene tablete: HR-H-895561146
Cinacalcet PharmSol 60 mg filmom obložene tablete: HR-H-061760630
Cinacalcet PharmSol 90 mg filmom obložene tablete: HR-H-071602950

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

04. ožujka 2022./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-